

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N°

529

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jacqueline RICARDOU

née le 16 Juin 1937 à Paris-VII^e

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

LA LITHIASE BILIAIRE ET SES COMPLICATIONS
AU COURS DE LA
SPHÉROCYTOSE HÉRÉDITAIRE DE L'ENFANT
(à propos de deux observations)

Présentée et soutenue publiquement le

Président : M. Paul MILLIEZ

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Jacqueline RICARDOU

née le 16 Juin 1937 à Paris-VII^e

Ancienne Externe des Hôpitaux de Paris

LA LITHIASSE BILIAIRE ET SES COMPLICATIONS
AU COURS DE LA
SPHÉROCYTOSE HÉRÉDITAIRE DE L'ENFANT
(à propos de deux observations)

Présentée et soutenue publiquement le

Président : M. Paul MILLIEZ



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.) Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.) Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.)

DOYEN..... Georges BROUET

1er ASSESSEUR.....(Daniel BARGETON

2e ASSESSEUR.....(Jean GOSSET

A. - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

Anatomie.....	MM. DELMAS (A.)
-	HUARD (P.)
à titre personnel.....	CABROL (Ch.)
-	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques.....	DELARUE (J.)
à titre personnel.....	NEZELOF (Ch.)
-	ORCEL (L.)
Biochimie médicale.....	JAYLE (M.F.)
-	DESGREZ (P.)
-	OLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique.....	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel.....	CARTIER (P.)
-	DREYFUS (J.Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel).....	BOURLIERE (F.)
-	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale.....	BUGNARD (L.)
-	DJOURNO (A.)
-	DOGNON (A.)
à titre personnel.....	KELLERSHOHN (L.)
-	GOUGEROT (L.)
-	ROUCAYROL (J.Cl.)
Cancérologie expérimentale.....	MATHE (G.)
Génétique fondamentale.....	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie.....	COUJARD (R.)
-	TUCHMANN-DUPLESSIS
à titre personnel.....	RACADOT (J.)
Microbiologie.....	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie.....	TOURNIER (P.)
à titre personnel.....	BARBIER (P.)

Parasitologie.....	MM. LARIVIERE (M)
Pathologie expérimentale et comparée.....	MERKLEN (F.P)
à titre personnel.....	LOEPER (J.)
Pharmacologie.....	BOISSIER (J.)
-	LECHAT (P.)
Physiologie.....	BARGETON (D.)
-	MALMEJAC (J.)
-	PARROT (J.)
à titre personnel.....	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports.....	SCHERRER (J.)

B. - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1° MEDECINE

Biologie médicale.....	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie.....	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive.....	BOYER (J.)
Médecine du travail.....	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie.....	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique.....	BRUMPT (L.C.)
Pathologie médicale.....	BUGE (A.)
- -	BRICAIRE (H.)
- -	CORNET (A.)
- -	HOUSSET (E.)
- -	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel.....	AZERAD (E.)
- -	BOUR (H.)
- -	BROCARD (H.)
- -	CAROLI (J.)
- -	FACQUET (J.)
- -	LAMBLING (A.)
- -	LAUNAY (Cl.)
- -	PAYET (M.)
- -	PERRAULT (M.)
- -	SIGUIER (F.)
- -	WORMS (R.)
- -	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire.....	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales.....	MAURICE (P.)
Thérapeutique.....	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée.....	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut).....	LENEGRE (J.)
- - (Broussais).....	SOULIE (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis).....	DUPERRAT (F.)

Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	MM.
Clinique endocrinologique (Pitié).....	DEGOS (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard).....	DECOURT (J.)
à titre personnel.....	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	BASTIN (R.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie).....	DELAY (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière).....	PICHOT (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière).....	CASTAIGNE (P.)
à titre personnel.....	GARCIN (R.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière).....	LHERMITTE (F.)
Clinique des maladies du sang (Broussais).....	MICHAUX (L.)
à titre personnel (hématologie).....	BERNARD (J.)
- - -	ANDRE (R.)
- - -	BOUSSER (J.)
Bicêtre.....	DREYFUS (B.)
Broussais.....	DEPARIS (M.)
Cochin.....	MILLIEZ (P.)
Hôtel-Dieu.....	PEQUIGNOT (H.)
Pitié.....	BARIETY (M.)
Saint-Antoine.....	DREYFUS (G.)
-	BOUDIN (G.)
-	CONTE (M.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais).....	KOURILSKY (R.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine).....	JUSTIN-BESANCON (L)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin).....	LEMAIRE (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière).....	DOMART (A.)
- - (Pitié).....	BOUVRAIN (Y.)
- - (Rothschild).....	RAMBERT (P.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat).....	WOLFROMM (R.)
à titre personnel.....	DEBRAY (Ch.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies	GIBERTON (A.)
métaboliques (Hôtel-Dieu).....	
Clinique néphrologique (Necker).....	DEROT (M.)
à titre personnel.....	HAMBURGER (J.)
- -	RICHT (G.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades).....	CROSNIER (J.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades).....	ROYER (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-	MOZZICONACCI (P.)
Malades).....	
Clinique de pédiatrie (Trousseau).....	MARIE (J.)
à titre personnel.....	BRISSAUD (H.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-	LESOBRE (R.)
Paul).....	
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau).....	THIEFFRY (S.)
à titre personnel.....	LAPLANE (R.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec).....	POLONOVSKI (Cl.)
à titre personnel.....	BROUET (G.)
- -	KREIS (B.)
- -	MEYER (A.)

Clinique de rééducation motrice.....	MM.
Electroradiologie.....	GROSSIORD (A.)
.....	LEDOUX-LEBARI
Radiologie médicale.....	LEFEBVRE (J.)
à titre personnel.....	DESGREZ (H.)
.....	FISCHGOLD (H.)
.....	TUBIANA (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin).....	CHERIGIE (E.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière).....	DELBARRE (F.)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal).....	SEZE (S. de)
	GAULTIER (M.)

2° CHIRURGIE

Anesthésiologie.....	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale.....	LAURENCE (G.)
.....	KUSS (R.)
.....	N....
à titre personnel.....	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales.....	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	MONSAINGEON (

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy).....	DENOIX (P.)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker).....	REDON (H.)
à titre personnel.....	BREHANT (J.)
Beaujon.....	LORTAT-JACOB
.....	BAUMANN (J.)
Cliniques chirurgicales	LEGER (L.)
Hôtel-Dieu.....	PATEL (J.)
Saint-Antoine.....	GOSSET (J.)
Salpêtrière.....	SICARD (A.)
Tenon.....	OLIVIER (Cl.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard).....	ROUX (M.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais).....	POILLEUX (F.)
(Saint-Louis).....	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIG
(Foch)....	PADOVANI (P.)
(Beaujon).	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)...	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades).....	FEVRE (M.)
à titre personnel.....	CHIGOT (P.L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais).....	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec).....	MATHEY (J.)
à titre personnel.....	GAUDART D'ALLA
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca).....	HUGUIER (J.)

Clinique obstétricale (Baudelocque).....	MM.
- - (Saint-Antoine).....	LEPAGE (F.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal).....	MERGER (R.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié).....	VARANGOT (J.)
à titre personnel.....	DAVID (M.)
Clinique ophtalmologique (Cochin).....	LEBEAU (J.)
- - (Hôtel-Dieu).....	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière).....	OFFRET (G.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière).....	AUBRY (M.)
Clinique urologique (Cochin).....	CERNEA (P.)
- - (Necker).....	ABOULKER (P.)
	COUVELAIRE (R.)

C. - PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie.....	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique.....	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie.....	CHRISTOL (D.)
Bactériologie.....	LE MINOIR (L.)
Biochimie médicale.....	{ CARTIER (P.)
	{ GONNARD (P.)
	{ NORMANN (J.)
Chirurgie.....	CERBONNET (G.)
Hématologie.....	{ BESSIS (M.)
	{ BILSKI-PASQUIER (G.)
Hygiène.....	{ BLANCHER (G.)
	{ CORRE-HURST (Mme L.)
Médecine légale.....	{ CECCAL (P.)
	{ HADENGUE (A.)
	{ FOURNIER (E.)
Médecine générale.....	AUSSANNAIRE (M.)
Maladies infectieuses.....	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie.....	TARDIEU (G.)
Pédiatrie.....	ROSSIER (A.)
Physique médicale.....	{ COURSAGET (J.)
	{ GREMY (F.)
	{ PELLERIN (P.)
	{ DURAND (J.)
Physiologie.....	{ GIRARD (Fr.)
	{ HUGELIN (A.)
Stomatologie.....	CHAPUT (Mme A.)
Pharmacologie.....	SCHMITT (H.)

D. - PROFESSEURS DETACHES

DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Pathologie chirurgicale.....	RUDLER (J.) Pr.s.ch.
------------------------------	----------------------

E. - PROFESSEURS ASSOCIES

	MM.
Hormonologie.....	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie.....	SCHWARTZ (D.)
Néphrologie.....	MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté.....	M. LENA (J.)	
Conseiller administratif.....	Mlle CHAINTREUIL (G.)	
Conservateur en Chef de la Bibliothèque	}	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine.....		
Conservateurs.....	{	Mme FORGET (F.)
	{	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LENOIR (H.)
	{	Mmes CONTET (J.)
Bibliothécaires.....	{	Mlles DUROZOT (M.F.), ROBERGE (D.)
	{	LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

A Patrick et Nathalie.

A Monsieur le professeur Paul MILLIEZ
Professeur de Clinique Médicale
qui m'a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.
En témoignage de mon profond respect.

A Monsieur le professeur agrégé Daniel ALAGILLE,

qui m'a accueillie comme externe dans mes
début en pédiatrie,
et a bien voulu me confier le sujet de
cette thèse.

En témoignage de ma respectueuse gratitude
pour son enseignement,
et de ma profonde admiration.

A Monsieur le professeur agrégé Victor COURTECUISSÉ,

qui accepta de me guider dans la réalisation
de ce travail.

En témoignage de ma respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le docteur PHILIPPE,

avec toute ma gratitude pour son enseignement.

A Monsieur le docteur RAMON,

avec toute ma reconnaissance pour l'accueil
qu'il m'a réservé dans son service, et son
enseignement.

A mes maîtres d'externat,

Monsieur le docteur ROUVILLOIS

Monsieur le professeur MAHOUDEAU

Monsieur le professeur MILLIEZ

Monsieur le professeur Etienne BERNARD

Monsieur le professeur LACOMME

Monsieur le professeur agrégé ALAGILLE.

LA LITHIASE BILIAIRE ET SES COMPLICATIONS

AU COURS DE LA

SPHEROCYTOSE HEREDITAIRE DE L'ENFANT

(à propos de deux observations)

La maladie de Minkowski-Chauffard, appelée aussi maladie hémolytique héréditaire, ou encore sphérocytose (ou microsphérocytose) constitutionnelle, est connue depuis les descriptions de HAYEM (1898) et MINKOWSKI (1900). CHAUFFARD puis FIESSINGER ont souligné le rôle de la destruction globulaire qui en est la cause. DEBRE (11) en 1936 a précisé sa nature familiale et constitutionnelle (transmission mendélienne dominante).

Tous les aspects cliniques et hématologiques résultant de cette hémolyse par vice globulaire sont donc anciennement décrits et la maladie est le plus souvent reconnue dans l'enfance.

Le traitement unique radical et toujours efficace existe : c'est la splénectomie. Elle assure la guérison définitive de l'hémolyse de façon tellement constante que l'échec permet d'affirmer qu'il ne s'agissait pas, ou pas seulement, d'une maladie de Minkowski-Chauffard.

Toutefois, toute la clarté sur la maladie n'est pas encore faite : la cause profonde de la fragilité globulaire n'est pas entièrement connue. L'hypothèse la plus récente est celle d'une anomalie du transport des ions.

Les expériences de JACOB et JANDL (16) suggèrent que la pénétration du sodium dans le globule rouge est plus importante dans la sphérocytose héréditaire que normalement. Le globule rouge s'épuiserait à pomper l'ion Na hors de la cellule.

Le siège splénique de la destruction s'expliquerait par les conditions de stase sanguine et de carence en glucose qui sont réalisées dans la rate. Le succès de la splénectomie se comprendrait pour la même raison, mais le mécanisme de la "fuite" du sodium du plasma vers le globule rouge reste mystérieux.

Sa compréhension ouvrira peut-être un jour l'ère d'un traitement médical.

La maladie de Minkowski-Chauffard peut se compliquer. La plus importante de ces complications est la lithiase biliaire. Elle est fréquente chez l'adulte, elle est possible chez l'enfant.

Nous rapportons deux observations de cette complication lithiasique pigmentaire chez l'enfant :

La complication lithiasique pose, en effet, deux problèmes délicats :

- le problème du diagnostic de la complication lithiasique derrière la maladie hémolytique ;
- le problème du traitement de la lithiase et son aspect prophylactique : la splénectomie qui guérit l'hémolyse prévient, en effet, la lithiase. Ce fait doit-il avoir une incidence sur l'heure du traitement chirurgical dans la sphérocytose héréditaire ?

La maladie de Minkowski-Chauffard peut aussi se compliquer de pancréatite aiguë (au titre de complication de la lithiase biliaire).

Cette complication a été observée dans une de nos observations. Ceci est moins connu et nous tenterons de rassembler nos connaissances actuelles sur cette pancréatite aiguë de la sphérocytose héréditaire.

Nous présenterons successivement :

- la description de nos observations :

- . la première est celle d'un garçon de 9 ans $\frac{1}{2}$
- . la deuxième celle d'une fille de 6 ans;

- quelques commentaires sur :

- . la lithiase dans la sphérocytose héréditaire

sa fréquence,
les conditions de son diagnostic,
sa pathogénie ;

- . nos connaissances actuelles sur la pancréatite
aiguë dans la sphérocytose héréditaire.

- Conclusion.

Observation n° 1

D... Philippe, âgé de 9 ans $\frac{1}{2}$, est hospitalisé dans le service du professeur agrégé ALAGILLE en mars 1967, pour un ictère avec syndrome douloureux abdominal au cours d'une maladie de Minkowski-Chauffard.

Il s'agit d'un enfant unique, né le 28 août 1957, après un accouchement normal, au terme d'une grossesse normale (poids de naissance : 3,500 kg).

Vers le cinquième jour de la vie, il présente un ictère peu intense, qui ne dure que quelques jours.

Tout au long de la première année, un léger subictère conjonctival ne retient pas l'attention.

Et c'est à 1 an $\frac{1}{2}$, lors d'une poussée ictérique plus marquée, qu'est posé le diagnostic de maladie de Minkowski-Chauffard avec présence d'une anémie hémolytique d'une sphérocytose, et d'une splénomégalie de deux travers de doigt, résistance globulaire diminuée.

L'étude des antécédents familiaux reste négative, ne permettant de retrouver ni anémie hémolytique, ni ictère prolongé, ni lithiase biliaire, ni splénectomie, ni ulcères de jambes.

L'enfant est alors régulièrement suivi : peu gêné par sa maladie, il mène une vie normale, avec activité physique et rendement scolaire normaux.

Il existe en permanence un subictère qui s'intensifie au froid et à la fatigue, sans que jamais l'ictère soit très marqué.

Les selles sont toujours normalement colorées.

Il n'y a jamais eu de crise de déglobulisation brutale, et son anémie, toujours modérée (3 000 000 - 3 500 000 globules rouges), n'a nécessité aucune transfusion (la réticulocytose n'est pas connue).

L'indication d'une splénectomie est donc reportée.

Durant l'année qui précède son hospitalisation, tous les deux mois environ surviennent des épisodes de vomissements alimentaires accompagnés de douleurs abdominales ombilicales ou sus-ombilicales, sans irradiation, surtout marquées le soir, sans fièvre. Le lendemain, les urines sont foncées, mais il n'existe pas de décoloration des selles qui sont alors souvent diarrhéiques, molles, verdâtres.

En mars 1967, à l'âge de 9 ans $\frac{1}{2}$, apparaît un syndrome douloureux aigu, abdominal avec irradiations thoraciques supérieures droites, sans points douloureux scapulaires, accompagné de vomissements répétés, en même temps qu'un ictère avec urines foncées et selles décolorées.

Il est alors hospitalisé.

A l'entrée, l'enfant est apyrétique. Il existe un ictère cutanéomuqueux intense, avec reflet verdâtre des téguments. La pâleur est modérée. Les selles sont décolorées, les urines foncées. L'hépatomégalie est importante : cinq travers de doigt au-dessous du rebord costal ; la splénomégalie franche aussi, de quatre travers de doigt.

Il n'y a pas de signe de Murphy.

Le reste de l'examen est normal.

La bilirubine est à 480 mg par litre, dont 170 mg libre et 310 conjuguée.

L'hémogramme montre 4 500 000 hématies avec 4 % de réticulocytes, écartant l'hypothèse d'une poussée hémolytique aiguë, et 15 400 leucocytes dont 92 % polyneutrophiles.

Les tests hépatiques montrent des transaminases élevées : SGOT 150, SGPT 125, mais les réactions de floculation sont négatives : Kunkel-phénol à 16 unités; lipides à 4,65 g par litre, cholestérol 1 g par litre (0,45 d'estérifié).

Devant cet ictère rétentionnel avec gros foie de cholostase, on demande une radiographie de l'abdomen sans préparation, qui montre de nombreux calculs vésiculaires.

Il s'agit donc bien d'une lithiase biliaire compliquant une maladie de Minkowski-Chauffard, et brutalement révélée par un ictère cholostatique à début douloureux.

L'enfant est alors confié au chirurgien.

Dans la nuit précédant la splénectomie, une très violente crise douloureuse abdominale survient, que l'on interprète comme une colique hépatique.

L'intervention a lieu le 18 mars 1967 :

Compte-rendu opératoire : "On a la surprise de découvrir d'innombrables tâches de bougie dans la région sus-mésocolique et sur toute la face postérieure du mésocolon transverse. Le pancréas est très dur, gris,

mais sans hématome de la loge pancréatique.

Splénectomie d'une très grosse rate (600 g).

On se porte vers la vésicule pour la vider de ses calculs mais, outre quelques calculs de la taille d'un noyau de cerise, il existe une multitude de petits calculs, de boue, adhérents à la paroi et qui rendent illusoire une tentative d'évacuation complète.

Dans ces conditions, on pratique une cholécystectomie.

Ouverture du cholédoque. Pas de calcul. Duodénotomie et papillotomie sur le tire papille de Hepp. Ce faisant, on découvre dans les plis du duodénum un tout petit calcul à peine plus gros qu'une tête d'épingle, et qui paraît bien le responsable, finalement expulsé, de l'ictère par rétention.

Wirsungographie : sauf au niveau de la queue du pancréas, les arborisations canaliculaires ne sont pas visibles. On n'a pas trouvé d'obstacle pancréatique mais avec les premières gouttes de liquide pancréatique sont apparues dans le cathéter de petites formations floconneuses, ce qui se voit assez souvent.

Mise en place d'un drain de Kehr et fermeture de la duodénotomie.

Cholangiographie par le drain de Kehr, pas de lithiase cholédocienne ou intra-hépatique visible.

Biopsie hépatique.

Drain de Penrose sous-hépatique.

Fermeture de la paroi".

Au total, l'enfant a subi une splénectomie, une cholecystectomie, et un drainage de la voie biliaire principale par un drain de Kehr.

La découverte d'une pancréatite aiguë hémorragique avec de nombreuses tâches de cytotéatonecrose dans tous les mésos a été une surprise opératoire. Interprétée comme une complication de la lithiase cholédocienne, elle a obligé à l'exploration de la papille par voie transduodénale et Wirsungographie per-opératoire.

Examen anatomo-pathologique :

"La rate est le siège d'une atrophie de la pulpe blanche, les centres clairs sont occupés par quelques éléments réticulaires peu nombreux, la pulpe rouge est congestive et il existe une certaine hyperplasie réticulo-endothéliale des sinus.

La vésicule est le siège d'une cholecystite aiguë bien que discrète, atteignant surtout la muqueuse ulcérée par places, qui contient de plus des concrétions biliaires.

Au niveau du foie, il existe une clarification cellulaire généralisée et des infiltrats polymorphes à polynucléaires au milieu des espaces portes. Il existe de plus des thrombi biliaires au niveau des capillicules et des canaux biliaires.

Le conjonctif des espaces portes paraît légèrement hyperplasique.

C'est, en résumé, au niveau du foie un aspect d'angiocholite modérée, banal au cours d'une rétention biliaire extra-hépatique d'origine lithiasique".

Le traitement post-opératoire comporte outre l'hydratation parentérale et le traitement symptomatique de l'hypertension,

- de l'Iniprol intraveineux pendant 14 jours : 6 000 000 par 24 heures pendant quatre jours, puis 2 000 000 par 24 heures.

- ½ mg d'Atropine par 24 heures pendant quatorze jours ;
- et de l'hydrocortisone : 50 mg puis 100 mg par 24 heures.

Ce traitement est associé à une antibiothérapie et à un repos digestif complet.

Dans les suites opératoires immédiates, alors que la pression artérielle s'était jusque là maintenue aux alentours de 13 - 8, on note quelques heures après l'intervention, une poussée à 16,5 - 13 puis 23 - 15, qui conduit à faire une saignée de 60 cm³ et à ajouter à la perfusion chlorpromazine et prométhazine.

Une nouvelle poussée hypertensive à 23 le surlendemain est réduite par une injection de Serpasil (1 mg).

Les jours suivants, progressivement la pression artérielle s'abaisse et se stabilise aux alentours de 13 pour la maxima.

Cette labilité tensionnelle transitoire reste inexpliquée.

Le fond d'oeil est normal ainsi que la diurèse, l'azotémie et l'ionogramme plasmatique.

Une cause rénale ne paraît pas pouvoir être retenue. L'analyse de la conduite thérapeutique permet d'exclure une erreur de réanimation.

Le transit intestinal reprend à la 48ème heure. Au quatrième jour l'enfant est très progressivement réalimenté, par un apport tout d'abord uniquement glucidique, puis protidique à partir du 18ème jour. Les graisses sont réintroduites un mois après l'intervention.

Aucun épisode douloureux n'est noté.

Les selles sont normalement colorées et

l'ictère très vite régressif.

L'amylasémie était à 14 U Segonzac (normale : 1 à 6) le matin de l'intervention, à 9,6 U le 9ème jour et à 4 U le 13ème jour.

Les chiffres observés dans les urines étaient respectivement de 256, 128 et 64 U Wohlgemuth (normale : 4 à 64).

La cholangiographie faite par le drain de Kehr au 24ème jour montre la portion initiale du cholédoque dilatée avec cependant une mobilité normale et un canal hépatique gauche lui aussi discrètement dilaté. Le cholédoque terminal est de volume normal. Les passages duodénaux se font bien.

La présence du drain de Kehr étant peut-être à l'origine de la dilatation partielle, le drain est retiré quatre jours plus tard (au 28ème jour post-opératoire).

L'étude radiographique du cadre duodénal ne montre pas d'image suspecte de pseudokyste pancréatique dont on aurait pu craindre l'apparition dans les suites de cette pancréatite aiguë.

Sur le plan hématologique, la guérison de l'hémolyse est rapidement affirmée par la disparition de la réticulocytose à 0,7 % au 15ème jour. L'augmentation progressive des plaquettes à 2 500 000 par mm^3 au 10ème jour avec hypercoagulabilité au test de tolérance à l'héparine, font associer un traitement par l'héparine pendant quinze jours.

Tout traitement est arrêté au 28ème jour.

Les plaquettes sont alors à 1 000 000, mais la coagulabilité globale est normale.

L'enfant sort sans traitement et avec un régime normal, le 6 mai, soit 49 jours après l'intervention.

Revu un mois plus tard, il est en excellent état général et son alimentation normale est très bien tolérée.

Il n'y a pas d'anémie et l'hyperplaquettose continue de décroître : 780 000 par mm³.

La cholangiographie intraveineuse montre un aspect analogue, interprété comme une séquelle de la cholécystectomie : petite dilatation intéressant non seulement le cholédoque, mais également le canal hépatique gauche.

Sept mois après l'intervention, l'examen clinique est tout-à-fait normal.

L'hémogramme est normal, sans réticulocytose élevée.

La guérison paraît alors pouvoir être affirmée sur le plan hématologique, sur le plan biliaire et probablement aussi sur le plan pancréatique, encore qu'aucune étude fonctionnelle n'ait été faite à cet égard.

Revu récemment, vingt mois après l'intervention, l'enfant continue d'être en excellent état général. Aucun épisode digestif n'a été noté, la numération confirme l'absence d'anémie, le foie n'est pas palpable, et la tension artérielle est normale.

Observation n° 2

M... Marianick, âgée de 6 ans, est hospitalisée dans le service du professeur agrégé ALAGILLE en novembre 1967 pour splénectomie au cours d'une maladie de Minkowski-Chauffard.

Il s'agit d'une deuxième enfant, née le 12 février 1961 au terme d'une deuxième grossesse normale.

Un léger ictère, durant deux à trois jours, est noté pendant la période néonatale.

De 1 à 18 mois, l'enfant présente plusieurs crises de déglobulisation avec pâleur, asthénie et subictère sans que soient alors poussées les investigations

De 18 mois à 3 ans, les crises de déglobulisation s'espacent, l'enfant reste pâle.

C'est à 3 ans (juin 1964), devant cette pâleur persistante, rebelle à la thérapeutique martiale, qu'est poussée l'enquête hématologique qui permet de poser le diagnostic de maladie de Minkowski-Chauffard.

Il existe une anémie normochrome (3 640 000 hématies) avec réticulocytose élevée (14 %), microsphérocytose, et résistance globulaire diminuée (hémolyse initiale : 6,4 ; hémolyse totale : 4).

L'étude des antécédents familiaux ne permet de retrouver ni anémie hémolytique, ni ictère prolongé, ni lithiase biliaire, ni splénectomie, ni ulcères de jambe.

L'étude hématologique des parents et de la soeur aînée reste négative.

Marianick tolérant parfaitement sa maladie, la croissance staturale et l'activité physique étant normales et l'équilibre érythrocytaire se maintenant aux environs de 3 500 000, la splénectomie est alors différée.

En juin 1967, à l'âge de 6 ans, à l'occasion d'une angine, l'enfant présente indiscutablement une crise de déglobulisation avec subictère, splénomégalie et anémie à 2 900 000 globules rouges, qui fait poser l'indication opératoire, mais la splénectomie, pour des raisons familiales, est reportée en novembre 1967.

Durant l'été 1967, l'enfant est plus fatiguée et présente plusieurs petites poussées d'hémolyse.

En novembre 1967, son hospitalisation est décidée en vue d'une splénectomie.

A l'examen, on note un ictère, une pâleur modérée, une splénomégalie de deux travers de doigt sans hépatomégalie ; les selles sont colorées.

L'anémie est à 3 100 000 hématies avec 14,5 % de microsphérocytes, 17 % de réticulocytes.

La résistance globulaire est toujours de 6,4 à 4.

L'autohémolyse est augmentée : 31,8 %, franchement corrigée par le glucose (6,4 %), partiellement corrigée par l'ATP (19,9 %).

La cholécystographie pré-opératoire est normale. La vésicule s'opacifie à partir de 45 minutes, sa tonalité paraît homogène, tout au plus note-t-on

une évacuation lente et incomplète après Bladex, puisque trois heures après, sa surface de projection n'a diminué que d'environ 50 %.

Intervention le 30 novembre 1967.

Compte-rendu opératoire : "Médiane. Très grosse rate (240 g après vidange du sang splénique). Splénectomie sans incident. Pas de rate accessoire, foie macroscopiquement normal. Exploration de la vésicule : on y sent très difficilement quelques calculs tout petits.

Ouverture de la vésicule : on extrait des centaines et peut-être un millier de tout petits calculs dont beaucoup ne sont pas plus gros que des grains de sable ; certains atteignent la taille d'un grain de riz.

Lavage de la vésicule au sérum. L'évacuation paraît complète. La bile revient bien, ce qui affirme la liberté du cystique.

Cholecystostomie par contre-incision".

Au total, l'enfant a subi une splénectomie, une biopsie hépatique et une simple cholecystostomie car la vésicule paraissant normale, il n'a pas été jugé utile de pratiquer une cholécystectomie.

Examen anatomo-pathologique :

"Les différents prélèvements effectués sur la rate montrent que la pulpe blanche n'est pas altérée. En revanche, la pulpe rouge est profondément remaniée par une infiltration massive de globules rouges qui réalise, par places, de véritables infarctissements hémorragiques. Dans certaines régions, on reconnaît dans la pulpe rouge quelques lymphocytes et de rares polynucléaires.

Les colorations électives montrent une sidérose d'intensité assez importante, mais non massive dans l'ensemble, et siégeant dans la pulpe rouge.

La pulpe rouge n'est pas fibreuse.

L'étude des artères montre que les rameaux intra-spléniques les plus volumineux sont parfois le siège d'une fibrose murale.

La capsule est parfaitement régulière et modérément épaisse".

Le compte-rendu de la biopsie hépatique a malheureusement été égaré.

Après l'intervention : le drainage vésiculaire est assuré dix jours, le traitement associe cortico-thérapie (40 mg de Delta-Cortisone par 24 heures pendant quatre jours, puis à doses dégressives) et antibiothérapie (Ampicilline associée à l'Auréomycine, puis à la Rifomycine) pendant quinze jours.

L'enfant n'a présenté aucun accident angio-cholitique ou rétentionnel.

La cholangiographie faite le dixième jour par le drain, montre une vésicule et un cholédoque normaux, avec un excellent passage dans le duodénum.

Le drain est retiré au onzième jour.

Sur le plan hématologique, la guérison de l'hémolyse est rapidement affirmée par la chute des réticulocytes qui passent de 17 % trois jours avant l'intervention à 5,8 % au cinquième jour post-opératoire et 1,5 % au dixième jour.

Le nombre des plaquettes atteint son maximum le treizième jour : 1 200 000 avec une hypercoagulabilité

franche au test de tolérance à l'héparine, mais deux jours plus tard, les plaquettes sont à 1 000 000 et l'hypercoagulabilité moindre.

L'enfant sort le seizième jour du service, seize jours après l'intervention, en excellent état et sans traitement.

Revue trois semaines plus tard, son état clinique est parfait.

L'hémogramme confirme l'arrêt total de l'hémolyse : 5 130 000 globules rouges avec 1,6 % de réticulocytes.

Le nombre des plaquettes reste cependant élevé : 900 000.

Cinq mois après l'intervention, l'examen clinique est toujours normal.

La numération sanguine donne 4 960 000 globules rouges et 712 000 plaquettes.

Au sixième mois (juin 1968), on demande une cholangiographie pour vérifier l'aspect de la vésicule, et on a la désagréable surprise de découvrir une vésicule à nouveau remplie de calculs.

L'hémolyse étant complètement supprimée, la rechute de la lithiase semble liée à des facteurs locaux et fait envisager une réintervention pour cholecystectomie.

En résumé, il s'agit de deux lithiases biliaires apparues chez des enfants présentant une maladie de Minkowski-Chauffard.

Dans le premier cas, l'anémie hémolytique modérée, sans crise de déglobulisation, avait permis de surseoir à la splénectomie, et c'est l'apparition d'un syndrome douloureux aigu abdominal à 9 ans $\frac{1}{2}$ avec ictère rétentionnel (probablement dû à la migration d'un calcul cholédocien) qui a fait découvrir la lithiase biliaire apparemment ancienne et jusque là muette cliniquement.

Les chirurgiens ont eu la surprise de découvrir des lésions de pancréatite aiguë hémorragique avec taches de bougie diffuses sur le pancréas et sur les mésos.

Celle-ci en fait, aurait peut-être pu être soupçonnée sur la constatation de selles diarrhéiques et quelques heures avant l'intervention, la survenue d'une crise douloureuse particulièrement violente.

Le traitement a comporté une splénectomie et une cholécystectomie d'emblée suivies du traitement médical de la pancréatite.

En dehors d'une poussée hypertensive dans les suites immédiates, et qui reste d'ailleurs inexpliquée, la guérison complète, tant de la pancréatite que de la lithiase, a été obtenue.

Dans le deuxième cas, la maladie hémolytique moins bien tolérée a fait poser l'indication d'une splénectomie à l'âge de 6 ans.

La lithiase vésiculaire tout à fait latente cliniquement, et non reconnue lors de la cholécystographie pré-opératoire, a été une découverte opératoire ; peut-être aurait-elle pû être soupçonnée sur le retard à l'évacuation après Bladex ?

L'absence de cholécystite associée a fait pratiquer une simple cholécystostomie lors de la splénectomie.

Les suites immédiates ont été simples, mais dans les mois suivants, la réapparition d'une lithiase a été observée.

Trois faits paraissent mériter que l'on rapporte ces observations :

- la lithiase biliaire pigmentaire, complication bien connue des maladies hémolytiques de l'adulte, est rare chez l'enfant (d'autant plus que l'enfant est plus jeune) ;
- l'existence d'une pancréatite aiguë hémorragique confère encore à l'une des observations, une plus grande singularité ;
- la récurrence de la lithiase après splénectomie et cholécystostomie simple, et malgré la guérison immédiate de l'hémolyse, pose le problème de l'attitude chirurgicale vis-à-vis de cette complication de la maladie de Minkowski-Chauffard.

Nous envisagerons donc successivement :

- les éléments essentiels de la maladie lithiasique de la microsphérocytose :
 - . sa fréquence ;
 - . les éléments de son diagnostic ;
 - . sa pathogénie.
- puis nous regrouperons les connaissances actuelles de la pancréatite aiguë post-lithiasique de l'enfant.
- Enfin, nous tenterons de faire le point sur les problèmes thérapeutiques.

LA LITHIASSE DANS LA MALADIE DE MINKOWSKI-CHAUFFARD

Fréquence

La lithiasse biliaire au cours de la maladie hémolytique de Minkowski-Chauffard est très banale à l'âge adulte, et au contraire très rare chez l'enfant.

Ainsi, WALKER (25), sur une étude faite à l'hôpital des Enfants-Malades de Londres entre 1940 et 1956, collige sur cent cas d'anémie hémolytique, 42 microsphérocytoses. Parmi eux, 31 splénectomisés ont eu un examen des voies biliaires ; il y a seulement trois lithiases.

BARRINGTON (12) (1961) a publié l'observation d'une famille atteinte de maladie de Minkowski-Chauffard, avec 14 anémies hémolytiques et 5 enfants dont un seul a une maladie lithiasique reconnue à l'âge de 11 ans.

BABBIT (2), sur une étude portant sur trois années (1952-1955) à l'hôpital d'enfants de Milwaukee cite quatre cas de lithiasse dont un dû à la maladie de Minkowski-Chauffard.

Enfin, WHITAKER (26) rapporte en 1963 un cas de lithiasse chez un enfant noir de dix ans, porteur d'une double maladie hémolytique : drépanocytose et microsphérocytose.

A l'inverse, plusieurs auteurs rapportent de nombreuses observations de maladie de Minkowski-

Chauffard chez l'enfant sans lithiase. Parmi eux, BOUQUIER et ALAGILLE (7) rapportent en 1966 dix-sept cas de maladie de Minkowski-Chauffard splénectomisés sans aucun cas de lithiase.

BUGMANN (8) (1967) cite six splénectomisés pour maladie de Minkowski-Chauffard, dont deux enfants (3 et 5 ans) indemnes de complication lithiasique.

Au total, on peut rassembler de ces publications neuf maladies lithiasiques sur soixante-huit maladies de Minkowski-Chauffard.

Cette proportion (13 p. cent) est peut-être surestimée :

- parce qu'il est toujours dangereux de regrouper diverses statistiques (les conditions d'observation et les origines pouvant être très différentes) ;

- parce que pour certaines statistiques (7) on n'a retenu que le lot de malades splénectomisés où la maladie lithiasique peut être éliminée avec certitude, ne tenant pas compte des autres observations de Minkowski-Chauffard non splénectomisés où l'absence de maladie lithiasique ne peut être affirmée.

Enfin, la proportion risque d'être artificiellement augmentée parce que les observations de lithiase compliquant les maladies de Minkowski-Chauffard sont plus volontiers publiées que les publications de sphérocytose non compliquée.

Avancer un chiffre est donc difficile, on serait tenté de penser que la fréquence de la maladie lithiasique est inférieure à 10 p. cent chez l'enfant.

Très différents sont les chiffres donnés par les publications concernant des adultes (ou celles qui

groupent adultes et enfants, le pourcentage d'enfants y étant très faible).

PEMBERTON (12) en 1931, qui a colligé cent dix-huit cas de maladies hémolytiques (*) splénectomisés trouve quatre-vingt-un cas d'atteinte vésiculaire, soit une proportion de 69 p. cent.

BATES et BROWN (3) en 1952, sur quatre-vingt-troize ictères hémolytiques familiaux, rapportent quarante cholélithiases (quinze retrouvés par cholécystographie, huit par cholécystographie et intervention chirurgicale, dix-sept par la seule intervention chirurgicale, soit 43 p. cent).

Sur ces cas de lithiase, un seul a moins de dix ans.

en 1960
MIALARET (19) relève/cinq lithiases sur dix-sept adultes opérés.

Dans l'interprétation de la fréquence de la lithiase compliquant la maladie de Minkowski-Chauffard, deux facteurs en fait sont fondamentaux :

- la sévérité de l'hémolyse ;
- et la durée de cette hémolyse.

La relation entre la sévérité de l'hémolyse et la survenue d'une lithiase est d'appréciation difficile : nous n'avons connaissance d'aucune publication étudiant réellement cette relation ; on peut citer seulement en parallèle l'article de ROTHNER (23) (1966) à propos de la drépanocytose qui, sur neuf cas de lithiase dans cette maladie hémolytique, relève sept hémolyses sévères.

... / ...

(*) La proportion de maladies de Minkowski-Chauffard comme dans beaucoup de publications anciennes, n'y est pas précisée.

ANNEE	REFERENCE	ANEMIE HEMOLYTIQUE	MINKOWSKI- CHAUFFARD	SPLENECTOMIE	LITHIASE	AGE
1937	BARRINGTON	(10)		10	3	Enfants
1956	BABBIT		1		(4) 1	Enfants
1957	WALKER	100	42	31	3	Enfants
1961	DENTAN	(14) *	(14) ** 5	2	1	5 enfants
1963	WHITAKER	(1) *	1 + 1 drep.		1	1 enfant
1966	BOUQUIER et ALAGILLE		17	17	0	17 enfants
1967	BUGMAN		(6)** 2	(6) 2	0	2 enfants
			68 M.C. enf.		9 lith. enf.	

TABIEAU I

* Anémies hémolytiques sans précision d'étiologie.

** Groupe adultes et enfants.

Par ailleurs, il faut reconnaître que les hémolyses sévères des maladies de Minkowski-Chauffard conduisent à des splénectomies précoces, c'est-à-dire au traitement prophylactique de la lithiase.

La durée de l'hémolyse est le deuxième élément intervenant dans la genèse de la lithiase.

Si le début de l'hémolyse est identique dans tous les cas (naissance), son terme marqué par la splénectomie est variable.

Les maladies de Minkowski-Chauffard sont reconnues plus tôt que jadis, et les splénectomies, en cas d'hémolyse sévère, se font plus tôt qu'autrefois. Nous pensons que ceci rend compte des écarts relevés dans les chiffres de la littérature :

- PEMBERTON (12) cite 69 p. cent de lithiase en 1931 ;
- BATES (3), 43 p. cent en 1952 ;
- et MIALARET (19), cinq cas sur dix-sept en 1960.

Diagnostic de la lithiase dans la maladie de Minkowski-Chauffard

Le diagnostic de la lithiase pigmentaire compliquant l'évolution d'une maladie de Minkowski-Chauffard se présente de façon très variable. Sa reconnaissance peut être aisée ou, au contraire, très délicate.

1° La lithiase peut avoir une expression clinique

a) Le diagnostic est alors le plus souvent aisé, surtout si la maladie hémolytique est déjà connue.

Comme toute lithiase, la lithiase pigmentaire peut se révéler par une douleur de colique hépatique. Elle conduit à l'examen des voies biliaires et au diagnostic.

La lithiase pigmentaire peut être aussi à l'origine d'un ictère rétentionnel par migration et arrêt d'un calcul pigmentaire dans la voie biliaire principale. Tout le problème est alors de distinguer cet ictère d'un ictère hémolytique.

La distinction repose sur des arguments cliniques et biologiques.

Cliniquement : l'ictère rétentionnel lithiasique apparaît au décours d'une crise douloureuse de l'hypochondre droit suivie de fièvre selon la triade classique de toute lithiase cholédocienne : douleur, fièvre, ictère, et s'accompagne d'une hépatomégalie. C'est un ictère franc le plus souvent, avec parfois

décoloration des selles, les urines sont toujours foncées, contenant sels et pigments biliaires. Il n'y a pas d'anémie.

L'ictère hémolytique est donc très différent : il ne s'accompagne pas d'hépatomégalie, la rate est accessible ; toujours discret, il est satellite de l'anémie. Il ne modifie pas la couleur des urines qui ne contiennent que de l'urobiline. Il ne décolore pas les selles, au contraire.

Biologiquement : l'ictère rétentionnel lithiasique comporte une élévation de la bilirubine conjuguée et une élévation des phosphatases alcalines du sérum, associée à une hyperlipémie et une hypercholestérolémie. L'ictère hémolytique, au contraire, est un ictère à bilirubine libre (pré-hépatique) sans modification des phosphatases alcalines, des lipides et du cholestérol.

b) Toutefois, même lorsque la lithiase pigmentaire a une expression clinique, le diagnostic peut être difficile :

Il peut être délicat de distinguer des douleurs de colique hépatique de lithiase pigmentaire et des crises douloureuses abdominales de déglobulisation brutale.

Un ictère hémolytique peut être prolongé par un ictère lithiasique rétentionnel.

L'expression de la lithiase pigmentaire peut ainsi s'intriquer aux manifestations de la maladie hémolytique.

DENTAN (12) en 1961, a rapporté une observation (enfant de 11 ans) d'ictère lithiasique

prolongeant sans intervalle libre une crise hémolytique grave.

2° La lithias pigmentaire de la maladie de Minkowski-Chauffard peut ainsi n'avoir aucune expression clinique ; c'est même, on le sait aujourd'hui, le cas habituel.

La maladie lithiasique a, en effet, un point de départ vésiculaire et les manifestations cliniques ne traduisent le plus souvent qu'une mobilisation des calculs vésiculaires.

Le diagnostic précoce -infra-clinique- de la complication lithiasique de l'hémolyse exige donc la recherche systématique de la lithiasie par l'exploration radiologique des voies biliaires.

L'examen radiologique est, en effet, capable de révéler la maladie lithiasique latente. Toutefois, les calculs pigmentaires sont habituellement de très petit volume et -même en très grand nombre- peuvent passer inaperçus.

A côté de la visibilité directe du calcul, il faut apprécier la qualité et la vitesse d'évacuation vésiculaire.

3° La lithias pigmentaire de la maladie de Minkowski-Chauffard peut même exister en l'absence de toute expression clinique, biologique ou radiologique

Les explorations chirurgicales systématiques des voies biliaires avec radiomanométrie au cours des splénectomies l'ont souligné. BATES (3) rapporte

en 1952 dix-sept découvertes chirurgicales sur quarante cholélithiases.

MIALARET (19) en 1960 à propos de plusieurs cas personnels, souligne qu'il est parfois impossible de soupçonner la lithiasie par le seul interrogatoire, que l'examen radiologique et l'examen pré-opératoire des fonctions hépatiques sont insuffisants. L'examen systématique des voies biliaires est indispensable : dans deux cas, le chirurgien n'a découvert la lithiasie qu'après ponction de la vésicule.

Notre deuxième observation nous en paraît une des meilleures illustrations : chez une enfant de six ans le diagnostic de maladie de Minkowski-Chauffard avait été aisé, et l'on retrouvait depuis l'âge de sept mois la notion de crises de déglobulisation, mais il n'y avait aucun argument clinique pour penser à une complication lithiasique ; la cholecystographie de principe était normale : la vésicule opacifiée à la 45ème minute était de tonalité apparemment homogène -le seul point discutable était, radiologiquement, une certaine lenteur de l'évacuation vésiculaire- et pourtant à l'ouverture de la vésicule, le chirurgien a trouvé plusieurs centaines de calculs.

Pathogénie

La lithogénèse biliaire est toujours le grand problème de la maladie lithiasique, il n'a pas reçu de solution définitive ; les facteurs étiologiques et les hypothèses restent très nombreux.

La lithiase pigmentaire fait exception à cet aveu d'ignorance de la maladie lithiasique. C'est, en effet, dans le cas de l'hémolyse qu'une des conditions de la précipitation lithiasique est parfaitement remplie et c'est probablement une condition suffisante : la destruction des globules rouges, quand elle est suffisamment lente et prolongée, augmente considérablement le taux de la bilirubine dans la bile. De plus, une partie des pigments est éliminée sous forme non conjuguée donc moins hydrosoluble (Fallot).

Il ne semble pas qu'il y ait une différence entre les diverses étiologies d'hémolyse pour la conséquence lithiasique, d'ailleurs un certain nombre de publications ne distingue pas les différentes causes d'hémolyse dans l'étude des lithiases pigmentaires.

La particularité de la maladie de Minkowski-Chauffard est sa curabilité ; c'est la seule cause d'hémolyse aisément et définitivement curable.

La date d'apparition de la lithiase pigmentaire est éminemment variable, à côté de la durée et de l'importance de l'hémolyse, les facteurs favorisants

de toute maladie lithiasique interviennent peut être (sexe, race, terrain endocrinien, diminution des "facteurs solubilisants", variation du pH).

Le calcul pigmentaire est bien particulier et habituellement aisément reconnaissable : sa surface est irrégulière, anguleuse, muriforme, parfois hérissée de rameaux coralliformes ; certains cependant restent réguliers et même à facettes. Ils sont de coloration foncée : brun, vert ou noir brillant.

Ils sont lourds, durs et d'aspect homogène à la coupe, sans coque ni noyau, ni stratification.

Ils contiennent essentiellement du bilirubinate de chaux, une grande quantité de cuivre ; cholestérol et sels biliaires sont à l'état de traces.

Chez l'adulte, les calculs pigmentaires peuvent s'entourer d'une coque lithiasique banale.

Le calcul pigmentaire peut être unique ou en nombre faible :

BUGMAN (8) rapporte l'observation d'une jeune fille de 21 ans chez qui le chirurgien n'a trouvé qu'un calcul vésiculaire unique (alors que la lithiase s'était exprimée cliniquement depuis plusieurs années par des coliques hépatiques).

BABBIT (2), chez une fille de 12 ans, signale quelques calculs de 2 à 3 mm.

Mais le plus souvent, le nombre des calculs pigmentaires est très grand.

Dans notre première observation, outre quelques calculs de la taille d'un noyau de cerise, il existait une multitude de petits calculs, de boue, adhérents à la

paroi, inextirpables sans cholécystectomie.

Dans notre deuxième observation, le chirurgien extrait plusieurs centaines de tout petits calculs, beaucoup ne dépassant pas la taille d'un grain de sable, certains atteignant la taille d'un grain de riz.

DENTAN (12) rapporte aussi un très grand nombre de tout petits calculs de bilirubinate de calcium.

Cette particularité des calculs pigmentaires, leur taille habituellement très faible, explique peut-être que leur diagnostic radiologique soit moins aisé que pour la lithiase de l'adulte.

NOS CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LA PANCREATITE AIGUE
DANS LA MALADIE DE MINKOWSKI-CHAUFFARD CHEZ L'ENFANT

Les pancréatites aiguës sont rares chez l'enfant.

En mai 1967, MALAFOSSE et collaborateurs (18) colligent soixante-quinze observations précises (postérieures à 1949) auxquelles ils ajoutent trois observations personnelles (nouveaux-nés et nourrissons sont exclus).

L'étiologie de ces soixante-dix-huit observations de pancréatites aiguës se répartit ainsi :

- pancréatites idiopathiques aiguës ou subaigues...	: 28
- pancréatites idiopathiques chroniques et pancréatites familiales.....	: 13
- pancréatites obstructives par malformation congénitale du pancréas ou d'organes voisins..	: 7
- pancréatites survenues au cours d'une maladie infectieuse.....	: 8
- pancréatites médicamenteuses et dues à d'autres mécanismes.....	: 5
- pancréatites par obstruction acquise des voies biliaires ou pancréatiques.....	: 17

78

Les dix-sept observations d'obstruction acquise des voies biliaires ou pancréatiques concernent :

- 12 obstructions parasitaires par Ascaris ;
- 2 cas de Watéro-Oddite (inflammatoire et fibreuse) ;
- et 3 maladies lithiasiques.

La pancréatite aiguë au cours de la lithiase chez l'enfant est donc d'une extrême rareté.

Le premier cas rapporté dans la littérature (non repris dans la citation de MALAFOSSE) est celui de SCHMIEDEN et SEBENNING (24) en 1927.

Il s'agit d'une fille de 13 ans, opérée d'une lithiase pigmentaire de l'ampoule de Vater, chez qui fut découverte une vaste nécrose du pancréas. Le calcul enlevé, la guérison fut observée.

BLUMENSTOCK (5) rapporte en 1957 une observation voisine chez une enfant de 15 mois.

L'enfant est hospitalisée une première fois dans un tableau grave : douleurs abdominales, vomissements, fièvre à 40° et très vite, collapsus ; l'intervention rapide découvre un litre de liquide bilieux dans la cavité péritonéale et une perforation sur le canal hépatique droit, sans lithiase apparente, mais avec une nécrose sur le ligament rond. Les suites opératoires sont favorables.

Neuf mois plus tard, l'enfant est rehospitalisée avec un tableau clinique de pancréatite aiguë : douleurs abdominales, vomissements, fièvre, avec hyperleucocytose et amylasémie élevée.

Le traitement médical permet la guérison.

Dans les deux années suivantes, trois rechutes analogues surviennent, cédant à nouveau sous traitement médical.

La cholécystographie révèle une exclusion

vésiculaire.

A la sixième hospitalisation, l'enfant est opérée (5 ans).

La vésicule est volumineuse mais sans calcul, le cholédoque est dilaté : deux calculs en sont extraits.

Il existe une induration du pancréas péri-cholédocien et une dilatation partielle du canal pancréatique.

Après cholécysto-jéjunostomie, la guérison est obtenue.

Les deux autres observations de pancréatite aiguë avec lithiasse chez un enfant sont rapportées par HENDREN (15) en 1965, comme secondaires à des lithiasses pigmentaires de sphérocytose héréditaire. En fait, la première observation n'est pas très convaincante : elle concerne un garçon de 11 ans qui avait été splénectomisé à 8 ans pour microsphérocytose.

Il est hospitalisé pour des douleurs abdominales et dorsales, et des vomissements.

Le diagnostic de pancréatite aiguë est envisagé sur des arguments cliniques, et les examens semblent le confirmer : hyperleucocytose et positivité du test morphine-prostigmine, alors que transaminases sériques, bilirubinémie, phosphatases alcalines sériques restaient normales, tout comme la cholécystographie et le transit du grêle.

L'évolution fut favorable sous traitement médical.

Cette observation est interprétée comme mais prête cependant à discussion car la

pancréatite aiguë comme la lithiase pigmentaire n'y sont pas démontrées.

Le deuxième cas semble plus proche de notre observation.

Il s'agit d'un garçon de 13 ans, fils et frère d'anémies hémolytiques congénitales splénectomisées.

L'enfant est hospitalisé pour une douleur abdominale haute aiguë avec nausées, vomissements et diarrhée.

Il existe un état de choc, un ictère et une splénomégalie très franche.

Le laboratoire révèle une leucocytose à 40 000, une amylasémie à 650 U. S. et une bilirubinémie directe à 50 mg ‰ .

L'exploration chirurgicale révèle 1 500 cm³ de liquide séreux intra-péritonéal. Le pancréas apparaît volumineux et inflammatoire. De nombreux calculs vésiculaires sont découverts.

En raison de l'état précaire, l'acte chirurgical se limite à une cholecystostomie et un drainage de la loge pancréatique.

Deux semaines plus tard, l'opacification des voies biliaires par le drain chirurgical, montre un passage facile dans le duodénum. Le drainage biliaire est supprimé huit jours plus tard.

Quatre semaines après, un transit du grêle révèle un pseudokyste déplaçant l'estomac en avant et à droite.

L'enfant est de nouveau opéré un mois plus tard.

Une splénectomie est faite, associée à une marsupialisation du kyste.

Après un drainage prolongé, la guérison est obtenue.

Ainsi, les deux premières observations (SCHMEIDEN, 24 ; BLUMENSTOK, 5) de pancréatite aiguë sur lithiase ne concernant pas des lithiases pigmentaires et la première observation de HENDREN (15), n'apportant pas de certitude quant à la réalité de la pancréatite; seule la deuxième observation de HENDREN (15) nous paraît très comparable à la nôtre ; sont communs :

- l'association d'une hémolyse par microsphérocytose congénitale ;
- d'une maladie lithiasique pigmentaire vésiculaire ;
- et d'une pancréatite aiguë.

L'âge est très proche dans les deux cas : 13 et 9 ans.

On peut remarquer aussi qu'il ne s'agissait pas de cas particulier de maladie de Minkowski-Chauffard, l'hémolyse n'y était pas particulièrement sévère, la splénomégalie relativement modérée.

Les deux observations divergent sur un point essentiel :

Chez le malade de HENDREN (15), la pancréatite aiguë a été bruyante, sévère ; elle fut à l'origine du diagnostic et nécessita une intervention rapide et un traitement pour elle-même.

Dans notre observation, au contraire, la complication pancréatique fut une surprise opératoire.

A posteriori, peuvent être retenues en faveur de la maladie pancréatique : la présence de selles diarrhéiques molles verdâtres graisseuses contemporaines des épisodes douloureux, et la crise douloureuse préopératoire.

Commentaires :

Il est difficile, à propos de deux observations, de tirer des conclusions précises.

La relation entre les trois volets, hémolyse, lithiase et pancréatite, semble cependant indéniable.

La filiation entre hémolyse et lithiase est connue et nous en avons souligné plus haut les principaux éléments.

Entre lithiase et pancréatite, les observations sont très nombreuses aussi en ce qui concerne la lithiase commune et la pancréatite chez l'adulte.

Les liens pathogéniques précis entre la maladie lithiasique et la maladie pancréatique restent cependant assez imprécis.

Comme il s'agit le plus souvent de lésions céphaliques du pancréas, on a incriminé la propagation de lésions inflammatoires par voie lymphatique (cholécysto-pancréatite) ou par contiguité dans le cas de calculs du cholédoque intra-pancréatique.

On a incriminé aussi le retentissement de lésions oddiennes sur le canal de Wirsung réalisant une stase par obstruction ou inversement un reflux rétrograde.

Lorsque la lithiase est purement vésiculaire, la maladie pancréatique est plus difficile à comprendre. C'est le cas de l'observation de HENDREN (15), alors que chez notre malade, la migration d'un calcul (qui a pu séjourner dans l'ampoule de Vater) a été prouvée.

Le fait essentiel nous paraît être qu'une maladie pancréatique peut exister associée à une maladie de Minkowski-Chauffard chez l'enfant,

- soit que la pancréatite bruyante inaugure la scène (la maladie hémolytique étant méconnue ou parfaitement tolérée jusqu'alors) ;

- soit que la pancréatite soit au contraire latente et découverte par le chirurgien.

TRAITEMENT DE LA LITHIASSE COMPLIQUANT LA MALADIE DE
MINKOWSKI-CHAUFFARD

Le traitement médical n'existe pas, ou se limite au traitement symptomatique : antispasmodiques, vitamine K1, antibiotiques.

L'attitude chirurgicale face aux complications lithiasiques de la maladie de Minkowski-Chauffard a évolué, mais semble bien codifiée depuis 1960.

Avant cette date, la splénectomie était souvent faite seule ; lorsque l'indication opératoire pour la maladie lithiasique était portée, l'intervention se faisait toujours dans un deuxième temps, après splénectomie (GROSS, 14).

Aujourd'hui, la découverte d'une maladie lithiasique est devenue une indication opératoire.

Certes, quelques observations ont été rapportées d'évolution spontanément favorable d'une lithiasse pigmentaire.

BABBIT (2) rapporte en 1956 le cas d'une jeune fille de 12 ans opérée pour maladie de Minkowski-Chauffard avec lithiasse vésiculaire. Le chirurgien a réalisé la splénectomie, mais, en raison de la taille très faible et du petit nombre des calculs, a pensé que leur élimination spontanée serait possible.

L'évolution lui donna raison, et un an plus tard, le contrôle radiologique des voies biliaires était tout à fait normal.

Cependant, les observations d'évolution inverse

sont fréquentes aussi, signalées par CACHERA et FIGUET (9) et par MIALARET et PATEL (19).

Ces derniers rapportent l'observation d'un homme opéré de cholécystite aiguë, vingt-quatre ans après une splénectomie pour maladie hémolytique congénitale, la première intervention ayant respecté une lithiase vésiculaire : les calculs vésiculaires nombreux présentaient un noyau central noir pigmentaire entouré de stratifications jaunes cholestériniques.

Dès 1960, MIALARET (19) écrivait : "l'intervention biliaire simultanée n'aggravant pas la splénectomie, l'abstention du côté de la vésicule n'est plus admissible aujourd'hui".

A posteriori, l'attitude chirurgicale dans notre deuxième observation peut apparaître critiquable et la cause de la rechute.

Le traitement de la lithiase et la splénectomie se font donc simultanément. Il n'y a d'ailleurs pas de difficulté pour la voie d'abord, la majorité des chirurgiens utilise l'incision médiane dépassant en bas l'ombilic.

L'attitude chirurgicale sur les voies biliaires :

- La lithiase pigmentaire intra-cholédocienne est rarissime et nous n'avons retrouvé chez l'enfant que deux cas cités par POTTER (21). Le traitement de la voie biliaire principale est le même que pour la maladie lithiasique commune.

- Vis-à-vis de la vésicule, dès 1960, la cholecystectomie semblait l'attitude la plus logique. La cholecystostomie, en effet, est insuffisante si la

vésicule est le siège d'une infection, et constitue elle-même un danger d'infection si la vésicule est saine. Cette attitude a pourtant été un succès dans l'observation de WHITAKER (26).

Cependant, la récurrence lithiasique est possible comme dans notre deuxième observation.

La seule ablation des calculs : comme le signale MIALARET (19), la conservation de la vésicule serait logique chez un sujet jeune, puisqu'il s'agit souvent de vésicules saines et que la cause de la lithiase est supprimée ; toutefois, l'examen histologique montre souvent des anomalies de la paroi vésiculaire, et la récurrence est possible en dépit de la splénectomie.

Ainsi, dans l'observation de FRILEUX, rapportée par MIALARET (19), récurrence lithiasique vésiculaire et cholédocienne dans les mois suivant une simple ablation de calculs chez une femme de 20 ans.

La cholécystectomie s'impose donc :

- si la vésicule est radiologiquement exclue ;
- si les calculs très nombreux adhèrent ou s'enchatonnent dans la muqueuse vésiculaire ;
- ou si la vésicule est infectée.

La cholécystectomie systématique est peut-être à conseiller pour supprimer tout danger de récurrence.

Les résultats opératoires :

Dans le cas de la maladie de Minkowski-Chauffard, le traitement de la lithiase ne semble pas aggraver l'intervention (MIALARET (19), statistique personnelle : aucun décès sur dix-neuf cas ; statistiques groupées : deux décès sur soixante-quinze cas).

CONCLUSION

Nous avons rapporté deux observations de sphérocytose héréditaire chez l'enfant compliquées de lithiase biliaire et (pour l'une d'entre elles) de pancréatite aiguë hémorragique.

La première observation est celle d'un garçon de 9 ans $\frac{1}{2}$.

Le caractère modéré de l'hémolyse semblait justifier l'attitude de simple surveillance. L'intervention chirurgicale a été décidée presque en urgence, devant un tableau d'ictère rétionnel. Le chirurgien découvrit la lithiase biliaire et une pancréatite aiguë. Après splénectomie et cholécystectomie, la guérison définitive fut obtenue.

La deuxième observation est celle d'une fille de 6 ans. L'intervention fut décidée en raison de la seule hémolyse. La lithiase biliaire fut une découverte chirurgicale. Le chirurgien, après la splénectomie, ne réalisa qu'une cholécystostomie. Malgré la guérison de l'hémolyse, une rechute lithiasique fut observée.

Partant de ces deux observations, l'étude des complications de la sphérocytose héréditaire permet de souligner plusieurs faits.

La pancréatite aiguë hémorragique compliquant

la lithiase de la sphérocytose héréditaire est extrêmement rare. Notre observation nous semble la deuxième de la littérature.

Elle mérite cependant d'être connue parce qu'elle est grave et met en jeu le pronostic vital pour une maladie et un traitement chirurgical relativement bénins sans elle.

Elle doit être soupçonnée devant un brusque drame abdominal au cours de l'évolution d'une sphérocytose héréditaire. Elle est prévenue par la splénectomie et la guérison de l'hémolyse pathologique.

La lithiase pigmentaire dans la sphérocytose héréditaire n'est pas exceptionnelle chez l'enfant.

Son diagnostic doit être porté précocément avant les coliques hépatiques ou l'ictère rétentionnel. Elle peut être reconnue radiologiquement par la cholécystographie mais les calculs pigmentaires sont difficiles à voir et la cinétique vésiculaire doit être étudiée avec soin.

La reconnaissance d'une lithiase pigmentaire est une indication à la splénectomie au cours de la sphérocytose héréditaire.

Le chirurgien réalisant une splénectomie pour sphérocytose héréditaire doit explorer les voies biliaires (avec étude radiomanométrique).

La découverte d'une lithiase demande obligatoirement une cholécystectomie.

Devant ces observations, une dernière question reste à poser :

La splénectomie constituant le seul traitement de l'hémolyse de la sphérocytose héréditaire, ne connaissant pas d'échec et assurant le traitement prophylactique de la lithiase pigmentaire, doit-elle être réalisée précocément ?

Comme nous l'avons souligné étant donné :

- d'une part la grande rareté chez l'enfant de la complication lithiasique et sa bénignité habituelle
- d'autre part les inconvénients liés à une splénectomie trop précoce, ainsi que ceux liés à toute intervention chirurgicale,

il nous paraît justifié de temporiser l'indication opératoire, tant que la maladie hémolytique reste bien tolérée, avec un équilibre érythrocytaire suffisant et la lithiase absolument latente ; une splénectomie précoce serait à envisager devant une hémolyse sévère ou une lithiase patente.

1. AHRENS W. E.
Cholelithiasis and cholecystitis in infancy and
childhood.
Clin. Proc. Child. Hosp. Washington, 1957, 13, 85
2. BABBIT D. P.
Gallstones in children. Report of four cases.
Am. J. Dis. Child., 1956, 92, 5
3. BATES et BROWN
Incidence of gallbladder disease in chronic
hemolytic anemia.
Gastroenterol., 1952, 21, 104
4. BERT J. M., BERNARD J. N., GARRIGUES, J. M.
A propos de la lithiase de la maladie de Minkowski-
Chauffard. Les cholécystopathies d'origine
hémolytique.
Arch. Mal. App. Dig. Nutr., 1960, 49, 1724
5. BLUMENSTOCK D. A., MITHOEFER J., SANTULLI T. V.
Acute pancreatitis in children.
Pediatrics, 1957, 19, 1002
6. BLUMENTHAL H. T., PROBSTEIN J. G.
Acute pancreatitis in the newborn in infancy and
childhood.
Amer. Surg., 1961, 27, 533
7. BOUQUIER J., ALAGILLE D.
Les splénectomies d'indication hématologique chez
l'enfant.
Arch. franç. Pédiat., 1966, 23, 1007
8. BUGMANN J. A.
A propos de six cas d'anémie familiale héréditaire.
Praxis, 1967, 56, 762
9. CACHERA R. L., PIGUET B.
Les manifestations hépato-vésiculaires au cours
de l'ictère hémolytique congénital.
Arch. Mal. App. Dig., 1949, 38, 1
10. CHIGOT P. L., SANANES P.
Les pancréatites nécrotico-hémorragiques chez
l'enfant.
Ann. chir. inf., 1964, 2, 151

11. DEBRE R., LAMY M., SEE G., SCHARAMECK S.
La maladie hémolytique familiale.
Ann. méd., 1936, 40, 251
12. DENTAN A.
La lithiase biliaire dans l'ictère hémolytique
congénital.
Praxis, 1961, 50, 568
13. DOBBS R. H.
Acute pancreatitis in childhood
Lancet, 1935, 2, 89
14. GROSS R. E.
Principes et techniques de la chirurgie infantile.
1 vol. Saunders édit., 1953, Philadelphia.
15. HENDREN W. H., GREEP J. M., PATTON A. S.
Pancreatitis in childhood : Experience with 15
cases.
Arch. Dis. Childh., 1965, 40, 132
16. JACOB H.S., JANDL J.H., BELL S.C. FILES N.M.
Increased cell membrane permeability in the patho-
genesis of hereditary spherocytosis.
J. Clin. Invest, 1964, 43, 1704
17. JAIN B. J.
Acute pancreatitis in children.
Report of a case with review of the literature.
Ind. J. Pediat., (Calcutta), 1966, 33, 50
18. MALAFOSSE M., BIENAYME J., CAILLE B., PIUSSAN Ch.
Pancréatites et syndromes de souffrance pancréatique
de l'enfant.
Ann. Péd., 1967, 43, 1399/387
19. MIALARET J., PATEL J. C.
A propos des complications vésiculaires des maladies
hémolytiques congénitales et de leur traitement.
Mém. Acad. chir. Paris, 1960, 86, 520
20. MICHON P.
Problèmes médico-chirurgicaux posés par les
complications hépato-vésiculaires de la maladie
de Minkowski-Chauffard.
Rev. méd. Nancy, 1957, 82, 420
21. POTTER A.
Biliary disease in young subjects.
Surg. Gynec., 1936, 66, 604

22. RODRIGUES M. H., GUERRERO M., LANDA L.
Alteraciones de las vias biliares en la ictericia
hemolitica constitucional.
Rev. med. Inst. Méx. Seg. Soc., 1965, 4, 287
23. ROTHNER A. D., HENIKOFF L. M., CHRISTIAN J. R.
Cholelithiasis in a child with sickle cell anemia.
Clin. Pediat., 1966, 5, 763
24. SCHMIEDEN V., SEBENING W.
Chirurgie du pancréas.
Arch. Klin. Chir., 1927, 48, 319
25. WALKER , COLIN H. M.
Aetiology of cholelithiasis in childhood.
Arch. Dis. Childh., 1957, 32, 293
26. WHITAKER J. A.
Hereditary spherocytosis associated with sickle
trait and cholelithiasis.
J. Pediat., 1963, 63, 65.

Vu le Président de thèse
Professeur Paul MILLIEZ

Vu le Doyen de la Faculté
Professeur G. BROUET

Vu et Permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
J. ROCHE

